

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

Aktenzeichen: 199 35 165.1
Anmeldetag: 28. Juli 1999
Anmelder/Inhaber: Roche Diagnostics GmbH,
Mannheim/DE
Bezeichnung: Verfahren und Anordnung zur Konzentrations-
bestimmung von Glucose in einer Körperflüssigkeit
IPC: A 61 B 5/00

**Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ur-
sprünglichen Unterlagen dieser Anmeldung.**

München, den 29. Juni 2000
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Nietledt

STUTTGART

Dr.-Ing. Dipl.-Phys. Eckhard Wolf*
Dr. rer. nat. Dipl.-Phys. Johannes Lutz*
Dr. rer. nat. Dipl.-Phys. Thomas Pfiz*

BADEN-BADEN

Dr. rer. nat. Dipl.-Phys. Thilo Corts

Zustelladresse:

Hauptmannsreute 93
D-70193 Stuttgart

Telefon 0711 - 187760

Telefax 0711 - 187765

Roche Diagnostics GmbH

Sandhoferstraße 116

D-68305 Mannheim

**Verfahren und Anordnung zur Konzentrationsbestimmung
von Glucose in einer Körperflüssigkeit**

A 15 716

15.06.99

t

**Verfahren und Anordnung zur Konzentrationsbestimmung
von Glucose in einer Körperflüssigkeit**

5 Beschreibung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren und eine Anordnung zur Konzentrationsbestimmung von Glucose in einer Körperflüssigkeit, insbesondere Gewebeflüssigkeit, gemäß 10 dem Oberbegriff des Patentanspruchs 1 bzw. 14 bzw. 22.

Ein Verfahren und eine Anordnung dieser Art sind aus der WO 97/42868 bekannt. Dort werden intermittierende Förderschübe vorgeschlagen, um einerseits eine fortlaufende 15 Signalkalibrierung zu ermöglichen und andererseits den Meßvorgang zu beschleunigen. Dabei gleicht sich während Ruhephasen zwischen den Förderschüben das momentan in der Mikrodialysesonde befindliche Perfusatvolumen aufgrund des Dialysevorgangs an die Konzentration der Gewebeglucose an, während angrenzende Volumenbereiche in der nachfolgend mit hoher Fließgeschwindigkeit weitertransportierten Flüssigkeitssäule weitgehend unverändert bleiben. Entsprechend dem Konzentrationsgradient wird an der Meßzelle eine Signalspitze während 20 eines Förderschubs beobachtet, aus welcher der Glucosegehalt des Dialysats und damit auch der Körperflüssig- 25

keit bestimmbar ist. Zur Kalibrierung wird glucosehaltige Perfusionsflüssigkeit eingesetzt, deren vorgegebene Glucosekonzentration den Grundlinienwert der Signalspitze definiert. Dabei wird neben einem vollständigen

5 Konzentrationsausgleich während der Dialysephasen ein lineares Sensorverhalten vorausgesetzt, und es wird angenommen, daß das Konzentrationsprofil im dem aus der Sonde abtransportierten Volumen bis zur Meßzelle nicht zerfällt. Besonders die letzte Annahme trifft jedoch

10 häufig nicht zu, weil insbesondere bei laminarer Strömung eine Durchmischung stattfindet. Hinzu kommt, daß durch Diffusionsaustausch das Glucosegleichgewicht in dem die Sonde umgebenden Gewebe gestört wird.

15 Ausgehend hiervon liegt der Erfindung die Aufgabe zu grunde, die vorgenannten Nachteile und insbesondere Konzentrationsstörungen in der Körperflüssigkeit zu vermeiden und eine exakte Glucosebestimmung bei reduzierter Dialysedauer zu ermöglichen.

20 Zur Lösung dieser Aufgabe werden die in den Patentansprüchen 1, 14 und 22 angegebenen Merkmalskombinationen vorgeschlagen. Vorteilhafte Ausgestaltungen und Weiterbildungen der Erfindung ergeben sich aus den abhängigen

25 Ansprüchen.

Der Erfindung liegt der Gedanke zugrunde, den Glucosegehalt des Perfusats selbsteinstellend bzw. adaptiv an die Glucosekonzentration der Körperflüssigkeit anzupassen. Dementsprechend wird zur verfahrensmäßigen Lösung der vorstehend genannten Aufgabe vorgeschlagen, daß der Ausgangsgehalt der Glucose im Perfusat mittels einer Regeleinrichtung nach Maßgabe einer aus den Meßsignalen der Meßzelle abgeleiteten Führungsgröße an den Glucosegehalt der Körperflüssigkeit angeglichen wird. Damit werden Glucosegradienten ausgeglichen und entsprechend die erforderliche Zeitdauer für einen vollständigen Dialyseausgleich verringert. Weiter werden auch bei hoher Durchströmung der Mikrodialysesonde und Glucoseschwankungen der Körperflüssigkeit auf Glucosegradienten beruhende Störeffekte vermieden.

Eine besonders bevorzugte Ausgestaltung der Erfindung sieht vor, daß bei verschwindender Regelabweichung der momentane Ausgangsgehalt der Glucose im Perfusat als Maß für den Glucosegehalt der Körperflüssigkeit bestimmt wird. Damit ist es möglich, eine quantitative Konzentrationsbestimmung über den momentanen Ist-Wert der Regelgröße mittelbar vorzunehmen, während die fortlaufend abgegriffenen Meßsignale der Meßzelle lediglich als Reglereingangsgrößen verwertet werden. Alternativ

oder ergänzend ist es grundsätzlich möglich, daß aus den Meßsignalen unmittelbar der Glucosegehalt der Körperflüssigkeit abgeleitet wird.

- 5 Vorteilhafterweise wird der Ausgangsgehalt der Glucose im Perfusat aus der Stellgröße des Stellglieds der Regeleinrichtung ermittelt. Mit dieser Maßnahme kann der Ausgangsgehalt beispielsweise durch Vergleich mit normierten Tabellenwerten exakt ermittelt werden, ohne daß zusätzliche Glucosesensoren erforderlich wären. Prinzipiell ist es jedoch auch möglich, daß der Glucosegehalt des Perfusats vor der Einleitung in die Mikrodialyse-sonde gemessen wird.
- 10
- 15 Für eine variable Einstellung ist es von Vorteil, wenn der Ausgangsgehalt der Glucose im Perfusat durch Strömungsmischen von zwei in getrennten Reservoirs mit voneinander verschiedener Glucosekonzentration bereithaltenen Perfusionsflüssigkeiten beeinflußt wird.
- 20 Gemäß einer besonders bevorzugten Ausgestaltung der Erfindung ist es vorgesehen, daß das Perfusat in alternierend aufeinanderfolgenden Transport- und Dialyse-Intervallen mit unterschiedlicher Fließgeschwindigkeit durch die Mikrodialysesonde hindurchgeleitet wird, wobei die Fließgeschwindigkeit während der Transportin-
- 25

tervalle höher ist als während der Dialyseintervalle. Dadurch kann die Messung insgesamt verkürzt und die Auswertung weiter vereinfacht werden, da ein vorhandener Konzentrationsgradient auch bei nur teilweisem Dialyseausgleich über das Meßsignal qualitativ erkennbar ist. Dabei sollte die Fließgeschwindigkeit während der Transportintervalle so weit erhöht werden, daß der Ausgangsgehalt der Glucose im Perfusat beim Durchgang durch die Mikrodialysesonde im wesentlichen erhalten bleibt. Hingegen wird während der Dialyseintervalle die Förderung unterbrochen oder zumindest die Fließgeschwindigkeit so verringert, daß die Glucosekonzentration im Dialysat an den Glucosegehalt der Körperflüssigkeit angenähert wird.

15 Eine besonders einfache Regelung sieht vor, daß die den Sollwert festlegende Führungsgröße durch Integration oder Differentiation des zeitlichen Verlaufs der Meßsignale oder durch eine qualitative Erkennung von Signal-

20 spitzen im zeitlichen Verlauf der Meßsignale ermittelt wird. Alternativ kann die Führungsgröße durch Vergleich des aktuellen Signalverlaufs der Meßsignale mit in einem Speichermittel hinterlegten kalibrierten Signalmustern ermittelt werden. Eine weitere Möglichkeit besteht darin, daß die Führungsgröße aus dem Spitzenwert des Signalverlaufs der Meßsignale während eines jeden

Transportintervalls ermittelt wird. Um das Reglereingangssignal quantitativ zu definieren, kann die Führungsgröße - entsprechend dem Glucosegehalt c der Körperflüssigkeit - gemäß der Beziehung

5
$$c = \frac{S_g}{S_0} * c_0$$

bestimmt werden, wobei S_g den Spitzenwert und S_0 den Grundlinienwert der Meßsignale während eines Transportintervalls und c_0 den momentanen Ausgangsgehalt der Glucose im Perfusat bezeichnen.

10

Eine besonders einfache Reglerfunktion sieht vor, daß der Ausgangsgehalt der Glucose im Perfusat durch einen Zweipunktregelvorgang unstetig geregelt wird, wobei bei einer Regelabweichung der Ausgangsgehalt der Glucose im 15 Perfusat um einen vorgegebenen Stellwert verändert wird.

Im Hinblick auf eine Meßanordnung wird zur Lösung der eingangs genannten Aufgabe eine Regeleinrichtung zur 20 Angleichung des Ausgangsgehalts der Glucose im Perfusat an den Glucosegehalt der Körperflüssigkeit nach Maßgabe einer aus den Meßsignalen der Meßzelle abgeleiteten Führungsgröße vorgeschlagen. In bevorzugter Ausgestaltung ist eine Auswerteeinheit vorgesehen, mittels welcher der Glucosegehalt der Körperflüssigkeit entspre-

chend dem momentanen Ausgangsgehalt der Glucose im Perfusat bei verschwindender Regelabweichung bestimmt wird.

- 5 Die Perfusionseinrichtung umfaßt einen Perfusatvorrat sowie eine Fördereinheit zur Förderung von Perfusat. Die Fördereinheit arbeitet vorzugsweise intervallweise, d.h. mit unterschiedlichem Förderstrom in aufeinanderfolgenden Zeitintervallen. Um den Glucoseausgangsgehalt
- 10 variieren zu können, ist es von Vorteil, wenn der Perfusatvorrat mindestens zwei gesonderte Reservoirs zur Aufnahme von Perfusionsflüssigkeiten mit voneinander verschiedener Glucosekonzentration aufweist. Vorteilhafterweise weist der Perfusatvorrat ein glucosefreie
- 15 Perfusionsflüssigkeit enthaltendes erstes Reservoir und ein glucosehaltige Perfusionsflüssigkeit enthaltendes zweites Reservoir auf. Dabei sollte in letzterem der Glucosegehalt oberhalb der physiologischen Grenzwerte liegen. Eine baulich einfache Stelleinrichtung zur Ein-
- 20 stellung des Ausgangsgehalts der Glucose im Perfusat sieht einen vorzugsweise durch ein Mischventil oder getaktet schaltbares Wegeventil gebildeten Strömungsmischer als Stellglied vor. Dabei ist es günstig, wenn der Strömungsmischer zuströmseitig mit mindestens zwei
- 25 Reservoirs zur Zuleitung von Perfusionsflüssigkeiten mit voneinander verschiedenem Glucosegehalt verbunden

ist und abströmseitig in eine zu der Mikrodialysesonde führende Perfusatleitung mündet.

5 Zur variablen Verarbeitung des Signalflusses weist die Regeleinrichtung vorteilhafterweise einen digital arbeitenden, vorzugsweise durch einen Mikrocontroller gebildeten Regler auf.

10 Im folgenden wird die Erfindung anhand eines in der Zeichnung in schematischer Weise dargestellten Ausführungsbeispiels näher erläutert. Es zeigen

15 Fig. 1 ein Blockschaltbild einer Mikrodialyseanordnung zur Konzentrationsbestimmung von Glucose in Gewebeflüssigkeit; und

20 Fig. 2 ein Zeitdiagramm des Perfusatstroms, des Glucose-Meßsignals im Dialysat und der adaptiv nachgeregelten Glucosekonzentration im Perfusat.

25 Die in der Zeichnung dargestellte Mikrodialyseanordnung besteht im wesentlichen aus einer in subkutanes Gewebe eines Probanden implantierbaren Mikrodialysesonde 10, einer Perfusionseinrichtung 12, 14 zur intervallweisen Perfusion der Mikrodialysesonde 10 mit glucosehaltigem

Perfusat, einer Durchfluß-Meßzelle 16 zur Erfassung des Glucosegehalts im durchfließenden Dialysat, einer Regleinrichtung 18, 20 zur Angleichung des Ausgangsgehalts der Glucose im Perfusat an den Glucosegehalt der Gewebeflüssigkeit und einer Auswerteeinheit 22 zur Bestimmung des Glucosegehalts der Gewebeflüssigkeit.

Die Mikrodialysesonde 10 weist eine Dialysemembran 24 auf, über welche ein Diffusionsaustausch von Glucose 10 zwischen dem in der Sonde befindlichen Perfusat und der die Sonde umgebenden interstitiellen Flüssigkeit unter Gewinnung von Dialysat möglich ist. Hierzu ist in dem röhrenförmigen doppelkernigen Sondengehäuse 25 ein zu- 15 mindest teilweise von der Dialysemembran 24 begrenzter Durchflußkanal vorgesehen, welcher im proximalen Son- denbereich einlaßseitig mit einer Perfusatleitung 26 zur Einleitung von Perfusat und auslaßseitig mit einer Dialysatleitung 28 zur Ableitung des beim Dialysevor- 20 gang aus dem Perfusat gebildeten Dialysats verbunden ist. Das Dialysat läßt sich über die Dialysatleitung 28 zu der Meßzelle 16 und von dort in einen Auffangbehälter 30 weiterleiten. Geeignete Mikrodialysesonden der 25 beschriebenen Art sind insbesondere aus der DE-A 33 42 170 bzw. US-PS 4,694,832 wohlbekannt und können von der in Solna, Schweden ansässigen Firma CMA/Microdialysis AB unter der Bezeichnung "CMA 60 Microdialysis Cathe-

der" bzw. "CMA 70 Brain Microdialysis Catheder" erworben werden.

Zur intervallweisen Beaufschlagung der Mikrodialysesonde 10 mit glucosehaltigem Perfusat umfaßt die Perfusioneinrichtung einen Perfusatvorrat 12 und eine Fördereinheit 14. Der Perfusatvorrat 12 ist durch zwei gesonderte Reservoirs 32, 34 gebildet, von denen eines glucosefreie Perfusionsflüssigkeit 36 und das andere 10 mit Glucose von vorgegebener Konzentration versetzte Perfusionsflüssigkeit 38 enthält. Die Glucosekonzentration der Flüssigkeit 38 beträgt zweckmäßig mehr als 4g/l, so daß durch Mischen der Flüssigkeiten 36, 38 in nachstehend beschriebener Weise der physiologische Bereich der Gewebeglucose im Perfusat abgedeckt werden kann. Um das Perfusat in dosierten Förderschüben von wenigen Mikrolitern durch die Mikrodialysesonde 10 und die nachgeordnete Meßzelle 16 zu fördern, ist eine intervallweise betriebene Schlauchpumpe 14 als Fördereinheit vorgesehen. Diese ist vorteilhafterweise in der Dialysatleitung 28 angeordnet, um während der Förderpausen die Mikrodialysesonde 10 gegenüber der extrakorporal angeordneten Meßzelle 16 abzusperren.

25 Die Meßzelle 16 weist einen von der durchströmenden Perfusionsflüssigkeit bzw. dem darin enthaltenen Dialy-

sat beaufschlagten, elektrochemisch-enzymatisch arbeitenden Elektrodensensor 40 zur kontinuierlichen Signal erfassung auf. Der Sensor 40 weist mit dem als Elektrolyt dienenden Dialysat beaufschlagte nicht gezeigte 5 Meßelektroden auf, über welche von dem Glucosegehalt des Dialysats linear abhängige Meßsignale als kontinuierlicher Meßstrom fortlaufend abgegriffen werden. Nähere Einzelheiten dieses Meßprinzips sind im Stand der Technik insbesondere aus der DE-A 44 01 400 bekannt, 10 worauf hier ausdrücklich Bezug genommen wird. Es versteht sich, daß die Meßsignale auch den Glucosegehalt der Körperflüssigkeit wiederspiegeln, soweit in der Mikrodialysesonde ein vollständiger Ausgleich eines Konzentrationsgradienten zwischen dem Perfusat und der 15 Körperflüssigkeit stattfindet bzw. der Angleichungsgrad bekannt ist.

Die Meßsignale des Sensors 40 werden in dem nachgeschalteten Meßumformer 42 elektronisch aufbereitet und 20 über einen getakteten Analog-Digital-Wandler als zeitliche Abfolge von Digitalwerten in einen digital arbeitenden Regler 18 der Regeleinrichtung eingespeist. Der Regler 18 ist dabei durch einen Mikrocontroller realisiert, welcher zugleich die Auswerteeinheit 22 bildet. 25 Ausgangsseitig ist der Regler 18 zur Einstellung des Ausgangsgehalts an Glucose im Perfusat mit einem Wege-

ventil 20 als Stellglied der Regeleinrichtung verbunden. Das Wegeventil 20 verbindet die Perfusatleitung 26 in einer federzentrierten ersten Schaltstellung mit dem glucosefreien Reservoir 32 und in der elektromagnetisch 5 betätigten zweiten Schaltstellung mit dem glucosehaltigen Reservoir 34. Damit läßt sich in einem getakteten Betrieb durch geeignete Wahl der Schaltfrequenz das Mengenverhältnis der durch die Schlauchpumpe 14 ange- 10 saugten Flüssigkeiten 36, 38 und durch nachfolgend in der Perfusatleitung 26 stattfindendes Strömungsmischen die Glucosekonzentration im Perfusat als Regelgröße beeinflussen.

Beim Betrieb der Mikrodialyseanordnung wird gemäß dem 15 oberen Diagramm in Fig. 2 das Perfusat in durch Ruhe- bzw. Dialyseintervalle 44 voneinander getrennten Transportintervallen 46 durch die Mikrodialysesonde 10 und die Meßzelle 16 gepumpt. Die Dialyseintervalle 44 können dabei so bemessen werden, daß der Glucosegehalt des 20 in der Mikrodialysesonde 10 ruhenden Perfusatvolumens durch Diffusionsaustausch nahezu vollständig an die Webeglucose angeglichen wird. Während der Transportintervalle 46 hingegen bleibt die Glucosekonzentration im Perfusat aufgrund des raschen Durchtritts durch die 25 Sonde im wesentlichen unverändert. Der Angleichungsgrad bzw. die "Recovery" hängt u.a. von der Verweildauer

bzw. Fließgeschwindigkeit des Perfusats in der Mikrodialysesonde 10 ab. Bei dem in Fig. 2 gezeigten Ausführungsbeispiel beträgt die Dauer eines Dialyseintervalls 360 s bei unterbrochener Förderung, während die Dauer eines Transportintervalls 180 s bei einem Förderstrom \dot{V} von 0,08 $\mu\text{l/s}$ beträgt.

Bei jedem Förderschub wird das im vorangehenden Dialyseintervall gebildete Dialysat in einer Förder- bzw. 0 Flüssigkeitssäule vollständig aus der Mikrodialysesonde 10 heraus zumindest in die Dialysatleitung 28 und vorzugsweise bis zur Meßzelle 16 verdrängt. Dementsprechend wird dort während der Transportintervalle 46 ein Signal S abgegriffen, das bei Konzentrationsunterschieden zwischen der Gewebe- und Perfusatglucose einen der Gewebeglucose entsprechenden Spitzen- bzw. Extremwert S_g und einen der Ausgangskonzentration an Glucose im Perfusat entsprechenden Grundlinienwert S_0 zeigt (mittleres Diagramm in Fig. 2).

Zur Angleichung der Ausgangsglucose im Perfusat an die Gewebeglucose wird mittels der Auswerteeinheit 22 aus den Meßsignalen eine der Gewebeglucose entsprechende Führungsgröße abgeleitet und dem Regler 18 unter Bildung der Regeldifferenz gegenüber der Regelgröße, d.h. dem Momentanwert der Ausgangsglucose eingespeist. Dabei 25

ist die Führungsgröße mit den Signalspitzen S_g korreliert, während die Regelgröße durch den Grundlinienwert S_n erfaßbar ist.

- 5 Für eine besonders einfache Regelung genügt es, wenn die Führungsgröße bzw. die Regeldifferenz durch eine qualitative Erkennung von Signalspitzen S_g ermittelt und der Ausgangsgehalt der Glucose im Perfusat durch einen Zweipunktregelvorgang unstetig angepaßt wird. Da-
- 0 bei wird durch das Stellglied 20 der Glucose-Ausgangsgehalt c_p bei Auftreten einer positiven Signalspitze (Signalpeak 48) um einen vorgegebenen Wert Δp erhöht und bei einer negativen Spalte (Signaldip; nicht gezeigt) entsprechend reduziert. Für diesen Regelbetrieb
- .5 reicht bereits eine geringe Angleichung bzw. Recovery ($< 50\%$) während der Dialyseintervalle aus, so daß deren Dauer entsprechend verringert werden kann.

Das Stellsignal läßt sich bei gleichbleibenden Transportintervallen erst nach Ablauf eines Dialyseintervalls umsetzen. Um diese Totzeit zu vermeiden, ist es auch denkbar, bei einer Regelabweichung die Dauer des momentanen Transportintervalls zu verlängern, um sicherzustellen, daß die Perfusionsflüssigkeit mit dem nachgeregelten Glucosegehalt sogleich in die Mikrodialysesonde 10 gelangt.

Bei verschwindender Regelabweichung wird schließlich ein Konstantsignal 50 beobachtet, welches anzeigt, daß der Glucose-Ausgangsgehalt c_p mit dem aktuellen Wert c_g der Gewebeglucose übereinstimmt (Fig. 3 unten). Auf diese Weise ist es möglich, auf eine fehleranfällige unmittelbare Auswertung der Meßsignale zu verzichten und die Gewebeglucose mittelbar aus dem Gleichgewichtswert c_p beim Auftreten eines Konstantsignals 50 zu bestimmen. Dies läßt sich ohne zusätzlichen Meßaufwand dadurch bewerkstelligen, daß der Ausgangsgehalt der Glucose im Perfusat mittels der Auswerteeinheit 22 aus der aktuellen Stellgröße, also der Schaltfrequenz des Ventils 20 gegebenenfalls durch Vergleich mit zugeordneten Kalibrierwerten bestimmt wird.

Eine Möglichkeit zur quantitativen Auswertung der Meßsignale besteht darin, daß die Führungsgröße durch Mustererkennung, d.h. durch Vergleich des aktuellen Signalverlaufs der Meßsignale mit in einem Speichermittel hinterlegten kalibrierten Signalmustern ermittelt wird. Alternativ kann die Regeldifferenz als Differenz des Spitzenwerts und des Grundlinienwerts des Signalverlaufs der Meßsignale bestimmt werden. In diesem Fall wird also der Ist-Wert der Regelgröße als Grundlinienwert S_0 durch Messung erfaßt. Um eine von Sensitivi-

tätsschwankungen unabhängige Regelung zu ermöglichen, kann die Führungsgröße entsprechend dem Glucosegehalt c der Gewebeflüssigkeit gemäß der Beziehung

$$c = \frac{S_g}{S_0} * c_0$$

5 bestimmt werden, wobei c_0 den - durch die Stellgröße bestimmbaren - momentanen Ausgangsgehalt der Glucose im Perfusat bezeichnet.

Denkbar ist es, das vorstehend beschriebene Prinzip der 10 selbstanpassenden Regelung des Glucosegehalts auch bei Messungen mit kontinuierlichem Perfusatstrom anzuwenden. Grundsätzlich ist diese Mikrodialysetechnik auch nicht auf subkutane Messungen am menschlichen Körper 15 beschränkt. Vielmehr können andere Körperflüssigkeiten wie Blut gegebenenfalls auch ex vivo untersucht werden.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Konzentrationsbestimmung von Glucose in einer Körperflüssigkeit, insbesondere Gewebe-
5 flüssigkeit, bei dem glucosehaltiges Perfusat durch eine in die Körperflüssigkeit eingreifende Mikro-
dialysesonde (10) hindurchgefördert und dabei ge-
wonnenes Dialysat zu einer Meßzelle (16) weiterge-
leitet wird, und bei dem an der Meßzelle (16) mit
10 dem Glucosegehalt des Dialysats korrelierte Meßsi-
gnale abgegriffen werden, dadurch gekennzeichnet,
daß der Ausgangsgehalt der Glucose im Perfusat mit-
tels einer Regeleinrichtung (18, 20) nach Maßgabe
einer aus den Meßsignalen der Meßzelle (16) abge-
15 leiteten Führungsgröße an den Glucosegehalt der
Körperflüssigkeit angeglichen wird.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet,
daß bei verschwindender Regelabweichung der momen-
20 tane Ausgangsgehalt der Glucose im Perfusat als Maß
für den Glucosegehalt der Körperflüssigkeit be-
stimmt wird.
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekenn-
25 zeichnet, daß der Ausgangsgehalt der Glucose im
Perfusat aus der Stellgröße eines Stellglieds (20)

der Regeleinrichtung (18,20) ermittelt wird.

4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß der Glucosegehalt des Perfusats vor der Einleitung in die Mikrodialysesonde (10) gemessen wird.
5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß der Ausgangsgehalt der Glucose im Perfusat durch Strömungsmischen von zwei in getrennten Reservoirs (32,34) mit voneinander verschiedener Glucosekonzentration bereitgehaltenen Perfusionsflüssigkeiten (36,38) beeinflußt wird.
- 15 6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß das Perfusat in alternierend aufeinanderfolgenden Transport- und Dialyseintervallen mit unterschiedlicher Fließgeschwindigkeit durch die Mikrodialysesonde (10) hindurchgeleitet wird, wobei die Fließgeschwindigkeit während der Transportintervalle höher ist als während der Dialyseintervalle.
- 20 7. Verfahren nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Fließgeschwindigkeit während der Transportintervalle so weit erhöht wird, daß der Ausgangs-

5 gehalt der Glucose im Perfusat beim Durchgang durch die Mikrodialysesonde (10) im wesentlichen erhalten bleibt, und daß während der Dialyseintervalle die Förderung unterbrochen oder zumindest die Fließgeschwindigkeit so verringert wird, daß die Glucosekonzentration im Dialysat an den Glucosegehalt der Körperflüssigkeit angenähert wird.

8. 8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Führungsgröße durch Integration oder Differentiation des zeitlichen Verlaufs der Meßsignale ermittelt wird.
- 15 9. Verfahren nach einem der Ansprüche 6 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß die Führungsgröße durch eine qualitative Erkennung von Signalspitzen im zeitlichen Verlauf der Meßsignale ermittelt wird.
- 20 10. Verfahren nach einem der Ansprüche 6 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß die Führungsgröße durch Vergleich des aktuellen Signalverlaufs der Meßsignale mit in einem Speichermittel hinterlegten kalibrierten Signalmustern ermittelt wird.
- 25 11. Verfahren nach einem der Ansprüche 6 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß die Führungsgröße aus dem

Spitzenwert des Signalverlaufs der Meßsignale während eines jeden Transportintervalls ermittelt wird.

5 12. Verfahren nach einem der Ansprüche 6 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß die Führungsgröße entsprechend dem Glucosegehalt c der Körperflüssigkeit gemäß der Beziehung

$$c = \frac{S_g}{S_0} * c_0$$

0 bestimmt wird, wobei S_g den Spitzenwert und S_0 den Grundlinienwert der Meßsignale während eines Transportintervalls und c_0 den momentanen Ausgangsgehalt der Glucose im Perfusat bezeichnen.

.5 13. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß der Ausgangsgehalt der Glucose im Perfusat durch einen Zweipunktregelvorgang unstetig geregelt wird, wobei bei einer Regelabweichung der Ausgangsgehalt der Glucose im Perfusat um einen vorgegebenen Stellwert verändert wird.

14. Anordnung zur Konzentrationsbestimmung von Glucose in einer Körperflüssigkeit, insbesondere Gewebe-
25 flüssigkeit, mit einer Mikrodialysesonde (10) zum

Diffusionsaustausch von Glucose mit umgebender Körperflüssigkeit, einer Perfusionseinrichtung (12,14) zur Perfusion der Mikrodialysesonde (10) mit glucosehaltigem Perfusat unter Gewinnung von Dialysat und einer der Mikrodialysesonde (10) nachgeordneten Meßzelle (16) zur Erfassung von mit dem Glucosegehalt des Dialysats korrelierten Meßsignalen, gekennzeichnet durch eine Regeleinrichtung (18,20) zur Angleichung des Ausgangsgehalts der Glucose im Perfusat an den Glucosegehalt der Körperflüssigkeit nach Maßgabe einer aus den Meßsignalen der Meßzelle (16) abgeleiteten Führungsgröße.

15. 15. Anordnung nach Anspruch 10, gekennzeichnet durch eine Auswerteeinheit (22) zur Bestimmung des momentanen Ausgangsgehalts der Glucose im Perfusat bei verschwindender Regelabweichung als Maß für den Glucosegehalt der Körperflüssigkeit.
- 20 16. 16. Anordnung nach Anspruch 10 oder 11, dadurch gekennzeichnet, daß die Perfusionseinrichtung einen Perfusatvorrat (12) sowie eine Fördereinheit (14) zur vorzugsweise intervallweisen Förderung von Perfusat aufweist.

17. Anordnung nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet,
daß der Perfusatvorrat (12) mindestens zwei geson-
derte Reservoirs (32,34) zur Aufnahme von Perfusi-
onsflüssigkeiten (36,38) mit voneinander verschie-
dener Glucosekonzentration aufweist.
5
18. Anordnung nach Anspruch 12 oder 13, dadurch gekenn-
zeichnet, daß der Perfusatvorrat (12) ein glucose-
freie Perfusionsflüssigkeit (36) enthaltendes er-
stes Reservoir (32) und ein glucosehaltige Perfusi-
onsflüssigkeit (38) enthaltendes zweites Reservoir
0 (34) aufweist.
19. Anordnung nach einem der Ansprüche 10 bis 14, da-
durch gekennzeichnet, daß die Regeleinrichtung ei-
nen vorzugsweise durch ein Mischventil oder getak-
tet schaltbares Wegeventil gebildeten Strömungsmi-
scher (20) als Stellglied zur Einstellung des Aus-
gangsgehalts der Glucose im Perfusat aufweist.
.5
20. Anordnung nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet,
daß der Strömungsmischer (20) zuströmseitig mit
mindestens zwei Reservoirs (32,34) zur Zuleitung
von Perfusionsflüssigkeiten mit voneinander ver-
schiedenem Glucosegehalt verbunden ist und abström-
seitig in eine zu der Mikrodialysesonde (10) füh-
10
25

rende Perfusatleitung (26) mündet.

21. Anordnung nach einem der Ansprüche 10 bis 16, dadurch gekennzeichnet, daß die Regeleinrichtung einen digital arbeitenden, vorzugsweise durch einen Mikrocontroller gebildeten Regler (18) aufweist.

22. Anordnung zur Konzentrationsbestimmung von Glucose in einer Körperflüssigkeit, insbesondere Gewebe- flüssigkeit, mit einer in die Körperflüssigkeit eingreifenden Mikrodialysesonde (10), mindestens zwei Reservoirs (32,34) zur Aufnahme von Perfusionsflüssigkeiten (36,38) mit voneinander verschiedenen Glucosegehalt, einer Fördereinheit (14) zur Perfusion der Mikrodialysesonde (10) mit glucosehaltigem Perfusat unter Gewinnung von Dialysat und einer der Mikrodialysesonde (10) nachgeordneten Durchfluß-Meßzelle (16) zur Erfassung von mit dem Glucosegehalt des Dialysats korrelierten Meßsignalen, gekennzeichnet durch eine eingangsseitig mit der Meßzelle (16) verbundene Regeleinrichtung (18,20), die eine zuströmseitig mit den Reservoirs (32,34) und abströmseitig mit der Mikrodialysesonde (10) verbundenen Strömungsmischer (20) als Stellglied zur Regelung des Ausgangsgehalts der Glucose im Perfusat aufweist.

Zusammenfassung

Verfahren und Anordnung zur Konzentrationsbestimmung von Glucose in einer Körperflüssigkeit

5

Die Erfindung betrifft ein Verfahren und eine Anordnung zur Konzentrationsbestimmung von Glucose in einer Körperflüssigkeit. Bei der hierfür angewandten Mikrodialysetechnik wird glucosehaltiges Perfusat in intermittierenden Förderschüben durch eine in die Körperflüssigkeit eingreifende Mikrodialysesonde (10) hindurchgefördert und dabei gewonnenes Dialysat zu einer Meßzelle (16) zur Erfassung des Glucosegehalts weitergeleitet.

0

Um eine exakte Glucosebestimmung auch bei reduzierter Dialysedauer zu ermöglichen, wird vorgeschlagen, daß der Ausgangsgehalt der Glucose im Perfusat mittels einer Regeleinrichtung (18,20) nach Maßgabe einer aus den Meßsignalen der Meßzelle (16) abgeleiteten Führungsgröße an den Glucosegehalt der Körperflüssigkeit angegliedert wird. Dabei kann bei verschwindender Regelabweichung der momentane Ausgangsgehalt der Glucose im Perfusat als Maß für den Glucosegehalt der Körperflüssigkeit bestimmt werden.

.5

10

15

(Fig. 1)

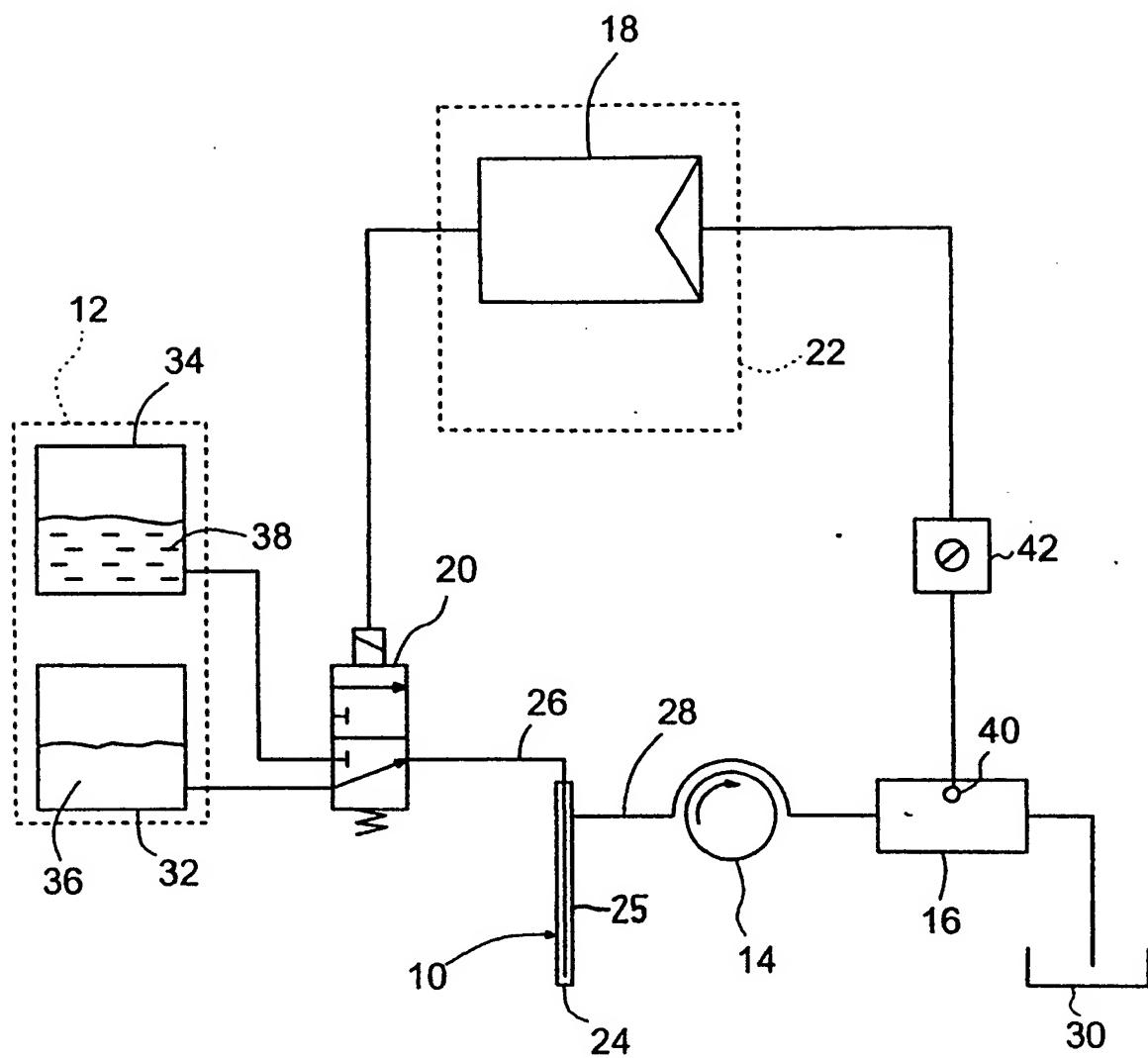


Fig. 1

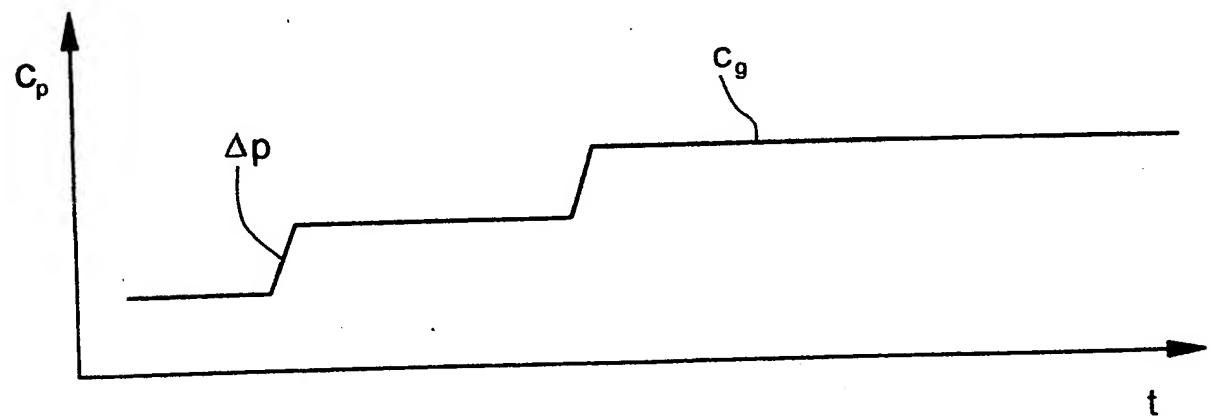
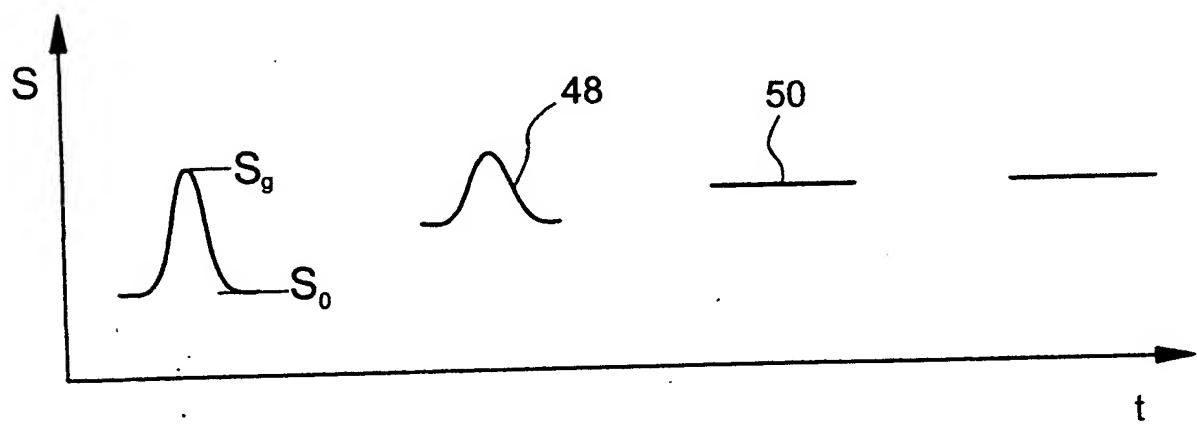
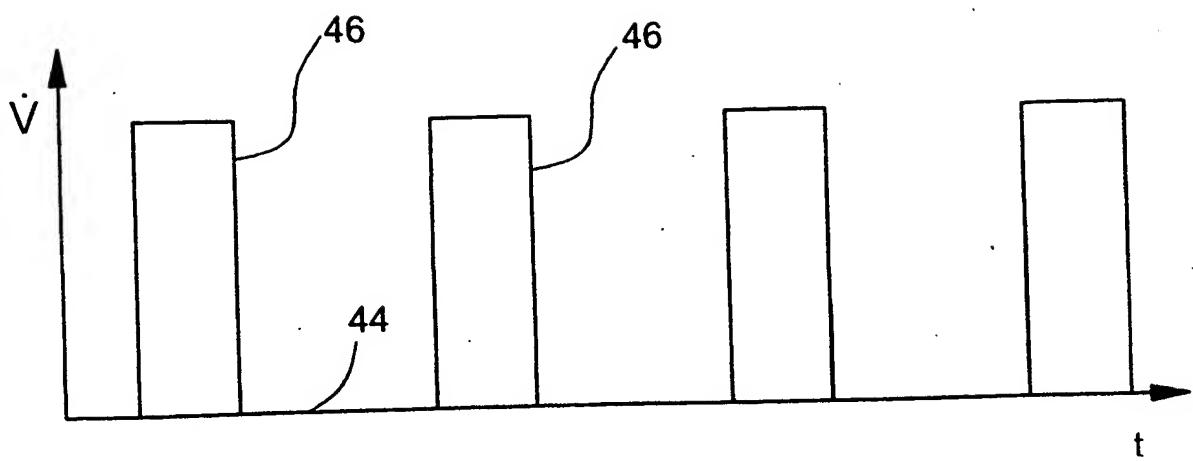


Fig. 2